

一氧化氮生物系统及其药理学作用

一氧化氮是什么？

以前的认识：

NO是一种大气污染物，是吸烟、汽车尾气及垃圾燃烧等释放出的有害气体，可破坏臭氧层导致酸雨、甚至致癌，它还曾作为化学毒剂应用于战争。

现在的认识：

NO是机体内一种作用广泛而性质独特的信号分子，在神经细胞间的信息交流与传递、血压恒定的维持、免疫系统的宿主防御反响等方面，都起着十分重要的作用，并参与机体多种疾病的发生和开展过程。

- 一氧化氮〔**NO**〕是具有高度反响性的自由基，在体内经**NO**合酶催化，从**L-精氨酸**产生。
- **NO**作为细胞信使，介导**cGMP**生成的增加，发挥生物学作用。

一、NO的生物学特性

〔一〕NO的生成

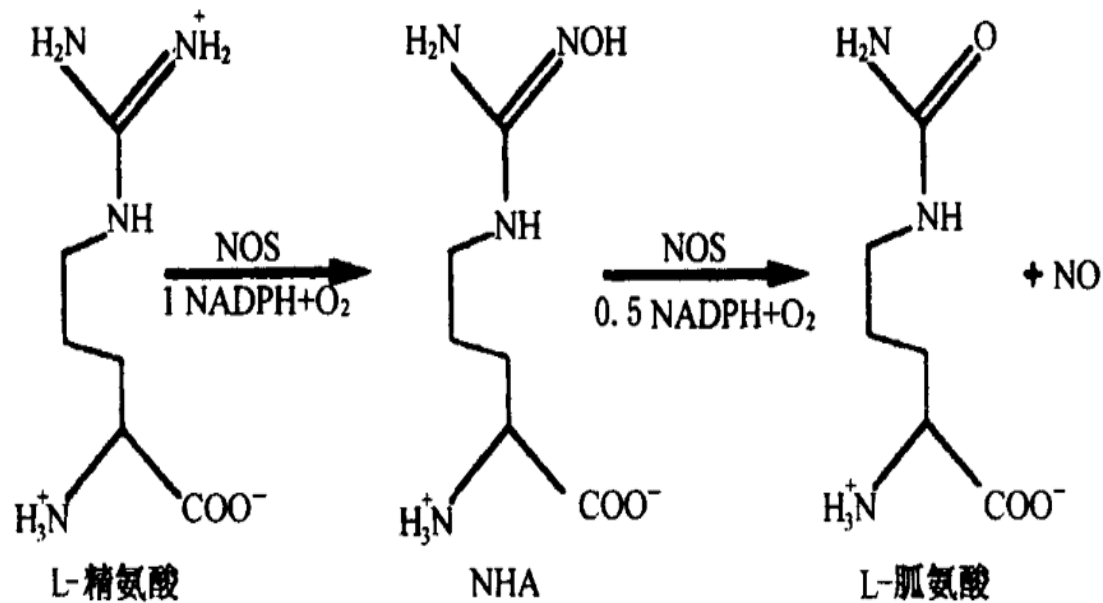


图 9-1 一氧化氮 (NO) 的生物合成

NO 通过 2 个连续的步骤生成，这些步骤需要 NADPH、O₂、Ca²⁺ 和钙调蛋白，并由四氢蝶呤加速反应

〔二〕NO的代谢

很快被氧化代谢，半衰期3~5s，故仅限于局部发挥作用。

代谢产物为硝酸根和亚硝酸根。

NO还可与亚铁血红素和-SH键结合而失活。

NOS的生物学特点

1. 分类

2. ①内皮型〔**endothelial NOS, eNOS**〕，又称**Ⅲ型NOS、NOS-3**，主要存在于血管内皮细胞、血小板、心肌内膜及脑和神经组织中。

扩张血管，保护内皮

- ②神经元型〔neuronal NOS, nNOS〕，
又称I型NOS、NOSL-1，主要存在于脑、
脊髓和外周非肾上腺素非胆碱〔NANC〕能
神经，当相应神经元需要时，催化产生极
微量的NO。

神经细胞损伤

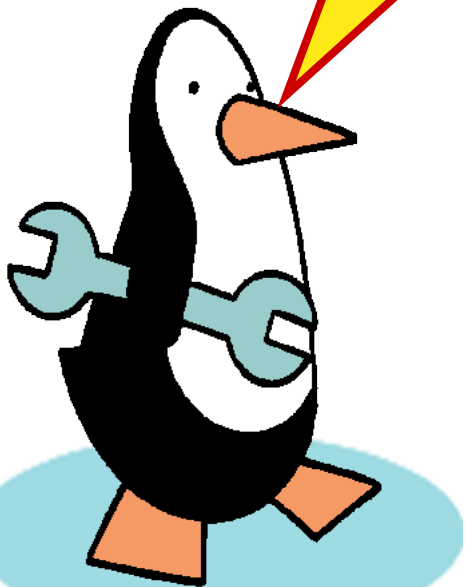
- ③**诱生型NOS**（**inducible NOS, iNOS**），又称**II型NOS、NOS-2**，存在于除神经元外的多种组织中，正常情况下不表达，但在炎症和免疫反响刺激下，**iNOS mRNA**被诱导表达。

促进炎症反响

一氧化氮与1998年
诺贝尔生理/医学奖



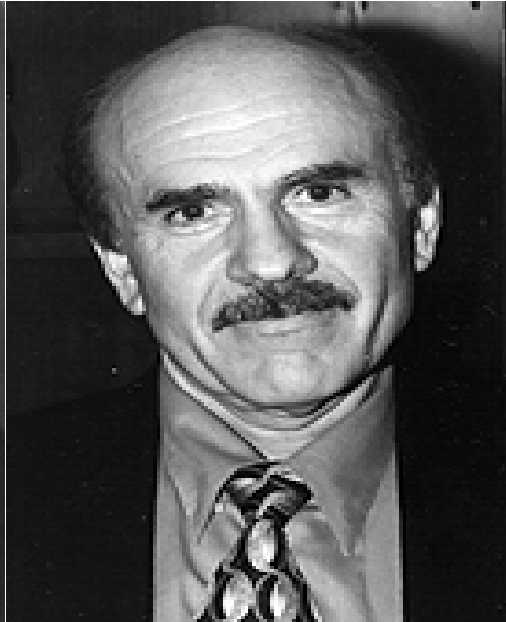
诺贝尔〔奖〕与硝酸甘油？



一氧化氮与1998年诺贝尔生理学医学奖



Robert F. Furchgott
佛契哥特



Louis J. Ignarro
伊格纳罗



Ferid Murad
慕拉德

获奖理由：发现NO是心血管系统的重要信号分子

评审团表示：“这是首度发现一种气体可在人体中成为信号分子。”

- **2005年8月**，著名小品演员**高秀敏**在长春家中去世，死因为突发性心脏病；**2006年12月**，著名相声艺术大师**马季**在北京家中突发心脏病去世；**2007年6月23日**，**59岁**的相声大师**侯耀文**心脏病突发，猝然辞世.....心脏病，已成为威胁现代中老年人的一大安康隐患。



硝酸甘油的两重性

- 1864年,诺贝尔以三硝酸甘油酯 (硝化甘油)及硅藻土制造出平安炸药。平安炸药的工业化生产给诺贝尔带来了荣誉和金钱,使他得意创立科学界的最高奖项---诺贝尔奖。
- 而当时他患有严重的胸痛即心绞痛时,医生让他用含“硝酸甘油”的药,遭到他剧烈地反对,因为在实验过程中他发现吸入硝酸甘油蒸气会引起剧烈的血管性头痛!
他给同事留言:“医生给我开的药竟是硝酸甘油,难道这不是对我一生巨大的挖苦吗?”
- 其实,这并非是挖苦。科学家在后来的研究中发现:硝酸甘油能舒张血管平滑肌,从而扩张血管。

硝酸甘油为什么能治心脏病？



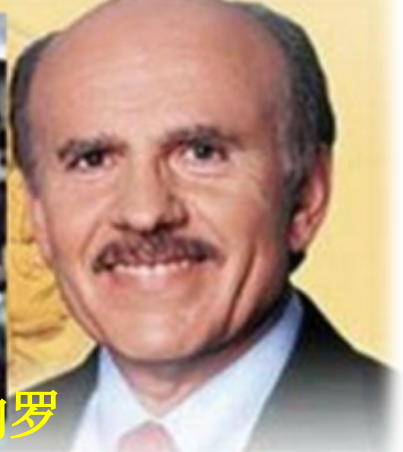
佛契哥特



慕拉德



伊格纳罗



- ” 硝酸甘油可以有效地缓解心绞痛,但它的作用机理困扰了医学家、药理学家百余年。
- ” 直到1980年代,这一谜团被美国的伊格纳罗博士和其他两位药理学家〔慕拉德和佛契哥特〕破译——硝酸甘油及其他硝酸脂通过释放一氧化氮气体(NO)而舒张血管平滑肌,从而扩张血管。

震惊世界的应用诺贝尔技术 一氧化氮〔NO〕造就诺贝尔旋风

- ◆ 3位科学家的论文发表后，一氧化氮(NO)的旋风席卷未来的预防医学，造福人类于「心脑血管及神经系统」的多种疾病新一代的安康利器。
- ◆ 1980年以来，关于一氧化氮(NO)，已出现超越10000份以上的研究论文。
- ◆ 1992年，一氧化氮(NO)被美国科学杂志推举为“本年度明星分子”。

一氧化氮生理功能的发现过程

◆自七十年代起，美国弗吉尼亚大学的**慕拉德教授**及合作者系统研究了**硝酸甘油**及其它具有扩张血管活性的**有机硝酸酯**的药理作用。

发现这类有机硝酸酯具有一个共同点：

①在体内都能代谢为**一氧化氮**；

②都能使组织内**cGMP**、**cAMP**等第二信使的浓度升高；

NO可能是一种对血流具有调节作用的信使分子？

但当时这一推测缺乏直接的实验证据。

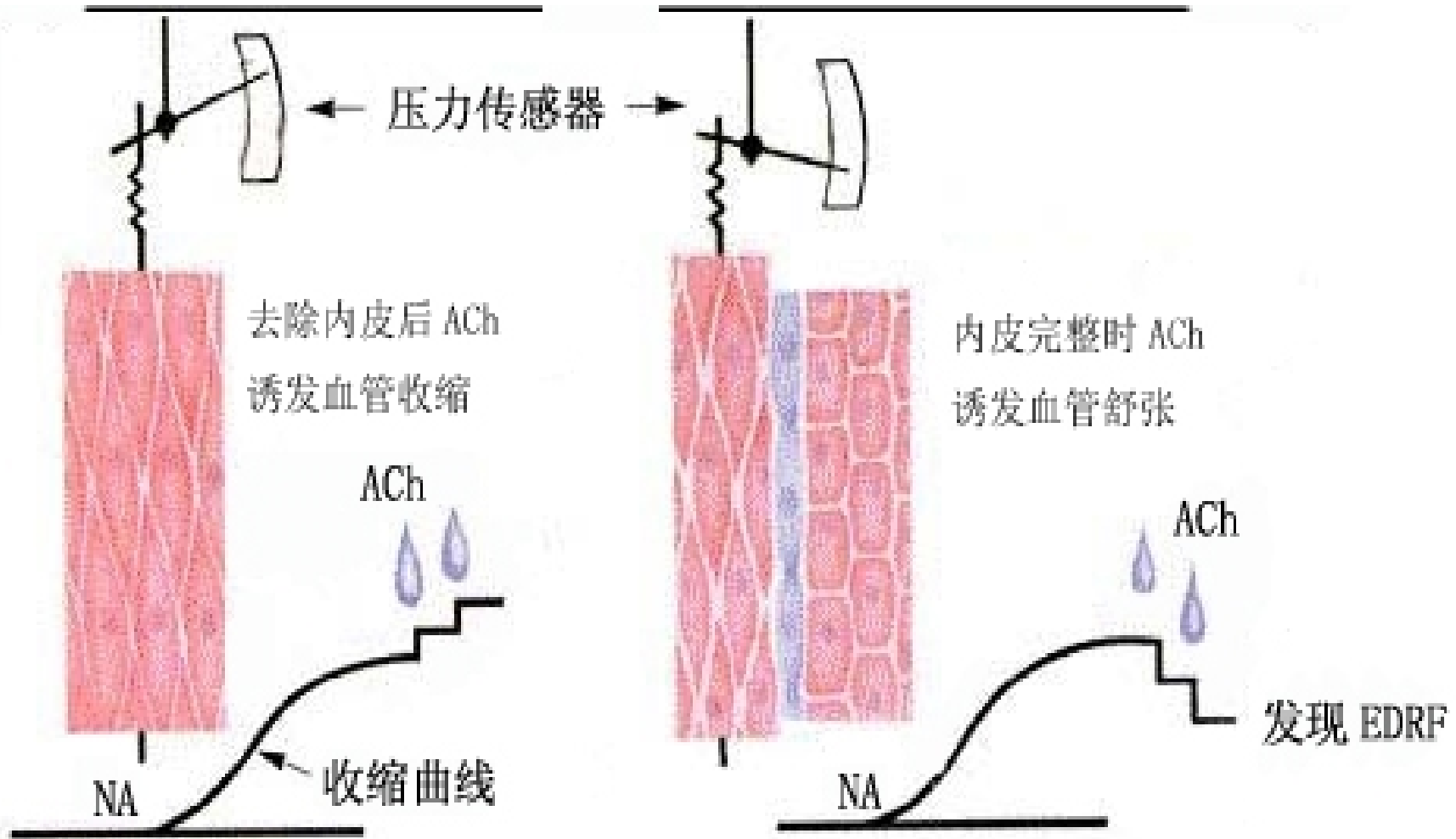
- 与此同时，纽约州立大学的**佛契哥特教授**在研究**Ach**等物质对血管的影响时发现在相近的实验条件下，同一种物质有时使血管扩张，有时对血管没有明显的作用，有时甚至使血管收缩。
- 佛契哥特及合作者对此作了深入地研究，他们在**1980**年发现**ACh**对血管的作用与血管内皮细胞是否完整有关：**Ach**仅使**内皮细胞完整**的血管扩张。

EC-dependent?



Endothelium-derived relaxing factor— NO

内皮衍生舒张因子—一氧化氮〔NO〕



EDRF (endothelium—derived relaxing factor)

- 由此佛契哥特推测内皮细胞在**Ach**的作用下产生了一种新的信使分子，这种信使分子作用于平滑肌细胞，使血管平滑肌细胞舒张，从而扩张血管，佛契哥特将这种未知的信使分子命名为内皮衍生舒张因子(**endothelium—derived relaxing factor, EDRF**)。

◆长期研究亚硝基化合物药理作用的伊格纳罗教授与佛契哥特教授合作，针对EDRF的药理作用以及化学本质进展了一系列实验，发现EDRF与NO及许多亚硝基化合物一样能够激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)、增加组织中的cGMP水平。

◆伊格纳罗教授与佛契哥特教授在1986年作出了大胆的推测：EDRF是NO或与NO密切相关的某种(某类)化合物。

◆这篇摘要立即在药理学界引起了轰动，随后(1987年)英国科学家Salvador Moncada(蒙卡达)及其合作者通过实验证明EDRF就是NO。

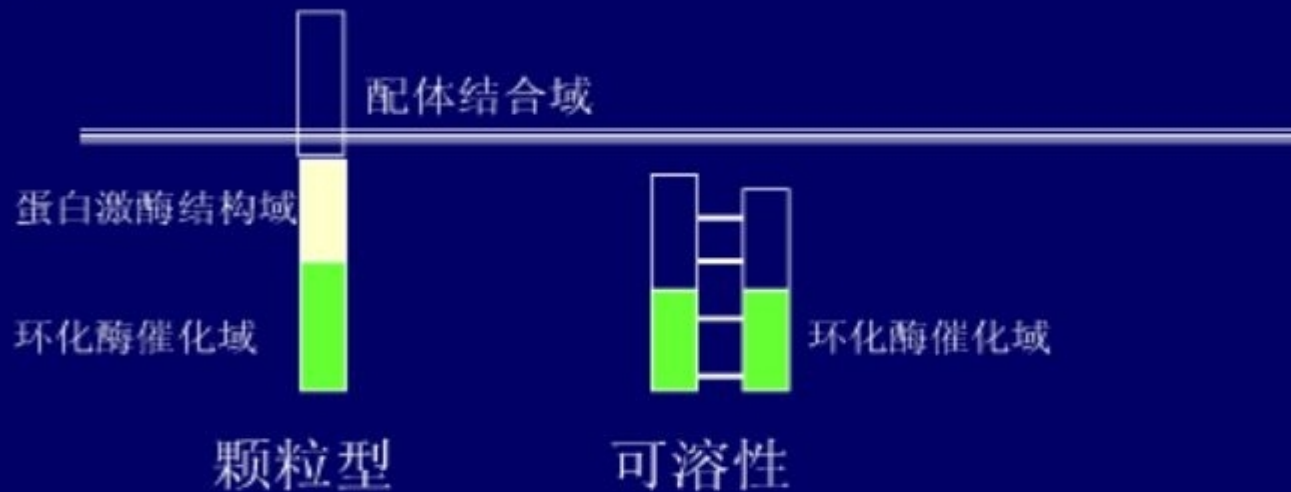
GC-cGMP-PKG信号途径

存在部位:

可溶型GC: 胞液, 由 α 、 β 两个亚基组成

颗粒型 (膜结合型) GC: 质膜,

跨膜蛋白, 胞外N端有结合心房肽等的部位



NO与可溶性鸟苷酸环化酶分子中的血红素铁结合



引起鸟苷酸环化酶构象改变,酶活性增高



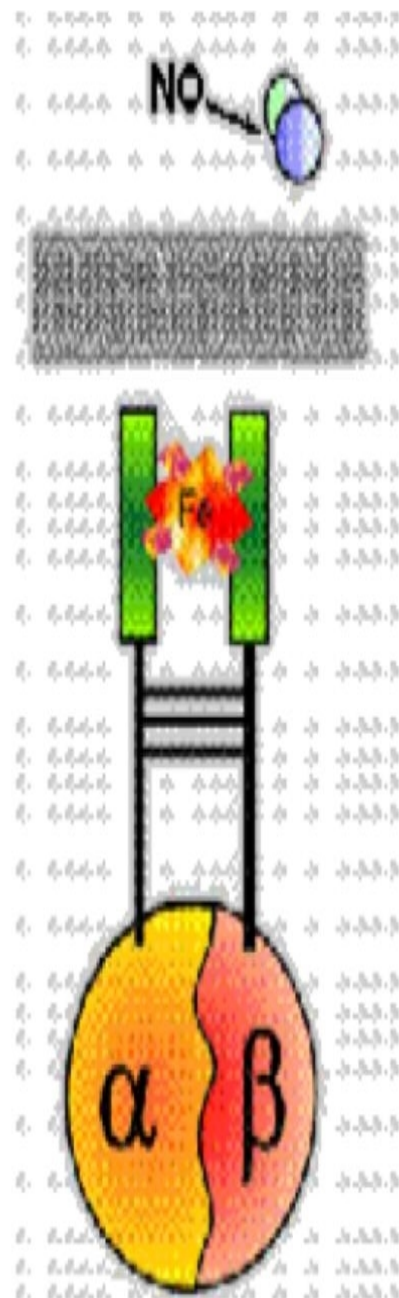
GTP

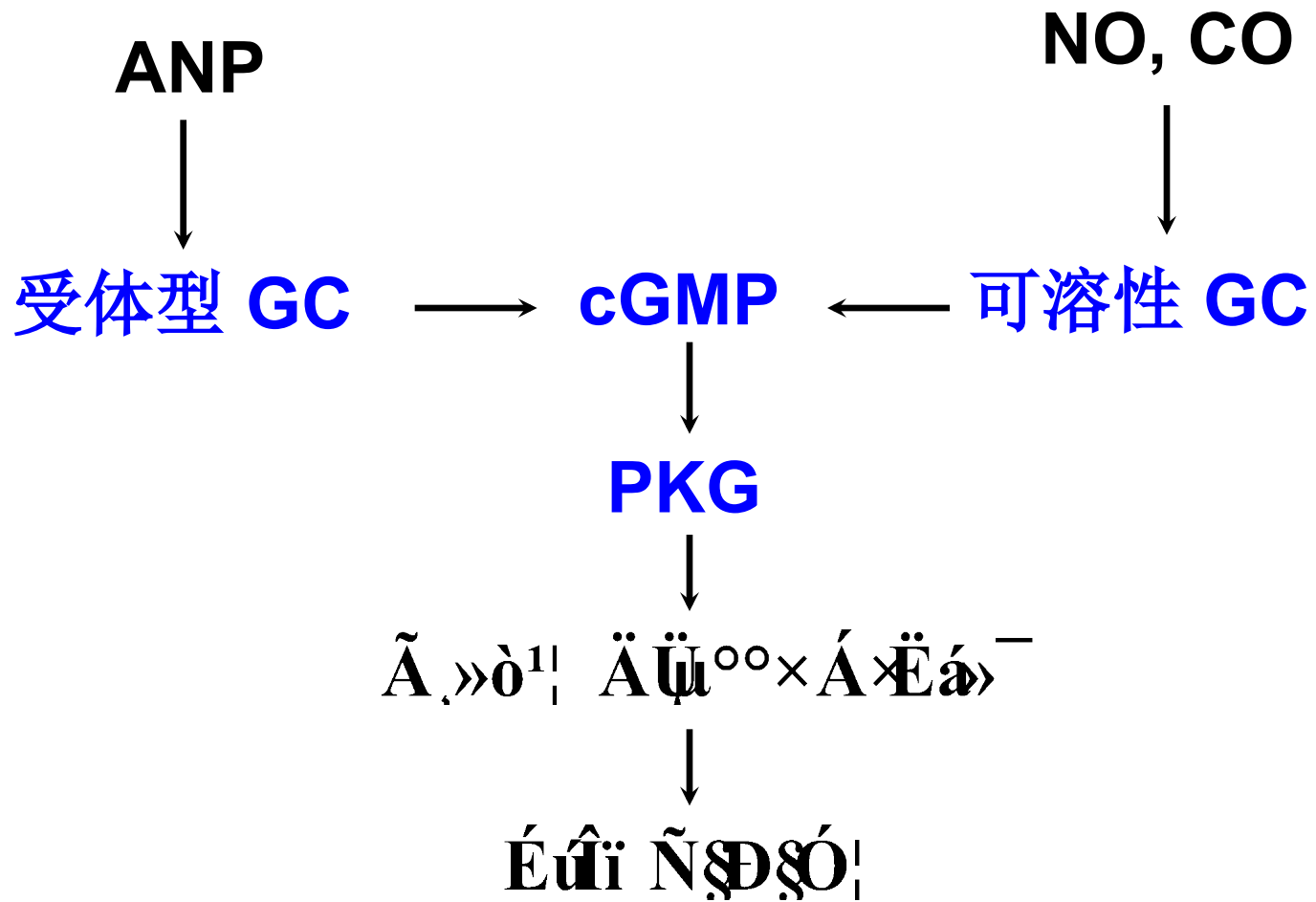
生成的cGMP



cGMP作为第二信使,产生生理效应

sGC





以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/296044002033010111>